UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 80

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE de l'Anémie Ferriprive du Prématuré

Son traitement par le Tritonyl-Fer

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1963

PAR

Pierre CHRISTOPHE

Ancien Externe en premier du C. H. R. de Limoges

MEMBRES DU JURY..

MM.	SOREL (R.)	*Président*
	BARDIER	
	BOUISSOU	*Assesseurs.*
	PASQUIÉ	
	DALOUS	*Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve R. LION
16, Rue Lakanal, 16
1963

Contribution à l'étude de

l'Anémie Ferriprive du Prématuré

Son traitement par le Tritonyl-Fer

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . .. MM. Lazorthes.
1er ASSESSEUR ..... Blanc.
2e ASSESSEUR ..... Sorel.
DOYENS HONORAIRES..... Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Nanta, Ducuing, Tapie, Deas, Riser, Soula.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale..... MM Mériel,
Clinique médicale..... Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie. . . . . Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie..... Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques..... Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires..... Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . Sorel (R.).
Clinique médicale de la Première enfance . . . . . Bardier.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . Géraud.
Clinique obstétricale..... Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique. . . . . Cadenat (H.).
Clinique ophtalmologique.... Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale..... Calvet.
Rhumatologie. . . . . Ruffié (R.).
Clinique traumatologique des membres. . . . . Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale. . . . . Pontonnier.
Anatomie. . . . . Lazorthes.
Anatomie appliquée..... Poulhès.
Anatomie pathologique..... Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale..... Andrieu.
Chimie biologique..... Valdiguié (P.).
Electro-radiologie. . . . . Marquès.
Embryologie. . . . . Broussy.
Histologie. . . . . Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie . . . . . Darnaud.
Médecine légale et du Travail Planques.
Médecine sociale..... Bounhoure.
Parasitologie. . . . . Bouisset.
Pathologie chirurgicale. . . Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale..... Sendrail.
Physico-Chimie. . . . . Auvergnat.
Physiologie. . . . . Laporte (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . Baisset.
Physique biologique et médicale. . . . . Bugnard.
Propédeutique médicale .... Laporte (J.).
Thérapeutique ..... Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée.. MM. Coulouma.
Bactériologie. . . . . Mme Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale..... MM. Douste-Blazy
Physique médicale..... Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie. . . . . MM. Bastide.
Anatomie pathologique .... Bouissou.
Anesthésiologie. . . . . Lareng.
Carcinologie. . . . . Estrade.
Histologie et Embryologie... Planel.
— — .. Guilhem (A.).
Médecine générale..... Monnier.
Oto-rhino-laryngologie. . .... Claux.
Parasitologie ..... Ruffié (J.)
Pathologie expérimentale .... Gleizes.
Physiologie. . . . . Montastruc.
— . . . . . Bessou.
Physique médicale..... Commanay.

AGREGES

Médecine générale..... MM. Ribaut.
— ..... Calazel.
— ..... Rascol.
Chirurgie générale..... Enjalbert.
— ..... Ficat.
— ..... Pasquié.
— ..... Souquet.
— ..... Sarrazin.
Dermatologie - Syphiligraphie Dupré.
Hydrologie. . . . . Denard.
Médecine légale ..... Grèzes-Rueff.
Obstétrique. . . . . Espagno (Guy).
Pneumo-phtisiologie. . . .... Delaude.

AGREGES LIBRES

Anatomie. . . . . MM. Thomas.
Obstétrique. . . . . Déodati.
Pathologie chirurgicale..... Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie..... Mme Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle. MM. Bourbon.
Chimie pharmaceutique..... Blanc.
Matière médicale..... Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie. . . . . Caujolle.
Pharmacie galénique..... Stanislas.
Zoologie. . . . . Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles..... Mme Caujolle.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie. . . . . MM. Breuillaud.
Sciences physiques..... Pitet.
Toxicologie. . . . . Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal..... MM. Roche.
Secrétaire. . . . . Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 94

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE de l'Anémie Ferriprive du Prématuré

Son traitement par le Tritonyl-Fer

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1963

PAR

Pierre CHRISTOPHE

Ancien Externe en premier du C. H. R. de Limoges

MEMBRES DU JURY..

MM.	SOREL (R.)	*Président*
	BARDIER	
	BOUISSOU	*Assesseurs.*
	PASQUIÉ	
	DALOUS	*Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve R. LION
16, Rue Lakanal, 16
1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Qui aurait tant aimé être présent en ce jour.

A MA MÈRE

En reconnaissance de tous ses efforts.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

Je dédie cette Thèse

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et de Puériculture
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir présider cette Thèse et nous a accueilli avec bienveillance à notre arrivée des hôpitaux de Limoges.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARDIER
Professeur de Clinique Médicale de la Première Enfance
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUISSOU
Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie pathologique
Assistant des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASQUIÉ
Professeur Agrégé de Chirurgie générale
Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR DALOUS
Chargé de Cours à la Faculté
Assistant des Hôpitaux

Qui ont bien voulu s'intéresser à notre travail et siéger à notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Docteur CLAVERIE

Assistant des Hôpitaux

Qui nous a confié le sujet de cette Thèse et nous a aidé avec bienveillance dans sa réalisation.

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

ET DES HOPITAUX DE LIMOGES

Introduction

Nous désirons essayer de dégager dans ce travail les aspects évolutifs, sous traitement martial, de l'anémie physiologique ferriprive du prématuré, ceci exclut de notre étude les diverses causes d'anémie rencontrées à cet âge : avitaminoses diverses, notamment C et D, hémorragies occultes du tube digestif de causes diverses, hémopathies, que nous passerons complètement sous silence.

Notre étude se divisera en 4 chapitres :

1° Nous commencerons par faire un exposé du métabolisme du fer à la lumière des travaux les plus récents qui lui ont été consacrés.

Dans ce même chapitre, nous essaierons d'établir la « balance ferrique » quotidienne du prématuré.

Enfin, nous donnerons en conclusion de ce premier chapitre, un tableau de pourcentage en fer des principaux aliments naturels ou préparés, proposés plus ou moins précocement dans l'alimentation du prématuré.

2° Nous consacrerons le deuxième chapitre aux aspects cliniques de l'anémie du prématuré.

3° Nous étudierons ensuite, au cours du troisième chapitre, les divers moyens thérapeutiques dont nous disposons dans ce domaine.

4° Le dernier chapitre sera consacré à notre expérimentation du Tritonyl-Fer, préparation commercialisée par les Laboratoires Biosédra, que nous remercions de nous avoir aidé dans la réalisation de cette Thèse.

Les enfants que nous avons ainsi traités sont tous des prématurés traités dans le Service de Clinique Médicale Infantile de Monsieur le Professeur Sorel.

Ces enfants ont été régulièrement suivis à la consultation de prématurés, ouverte à tous ceux qui sortent de ce Service spécialisé.

Nous n'avons eu recours à aucun des dosages minutieux de sidérémie ou d'hémoglobinémie. Le but que nous nous proposions, étant avant tout clinique, nous n'avons retenu comme moyen de contrôle que le pourcentage d'hémoglobine, examen simple et rapide, qui nous a donné satisfaction pour suivre l'état de ces enfants. Nous nous en sommes servis un peu à la manière d'une vitesse de sédimentation globulaire dans une maladie inflammatoire, examen certes non spécifique, mais amplement suffisant pour juger de l'évolutivité de la maladie.

Les données de cet examen et l'aspect clinique de l'enfant ont toujours été concordants, se confirmant réciproquement.

Au terme de cette introduction à notre travail, nous tenons à remercier vivement M^me^ Fauré, Assistante Sociale, chargée de la surveillance des prématurés et M^lle^ Lauzin, infirmière puéricultrice du Centre de prématurés, pour le précieux concours qu'elles nous ont apporté.

Chapitre I

Métabolisme du Fer

1° Le métabolisme du fer se fait presque entièrement en circuit fermé.

2° L'apport en fer alimentaire est d'autant plus faible que le prématuré est privé de lait maternel et d'une alimentation rapidement diversifiée.

3° Le passage du fer maternel à travers le placenta se fait presque exclusivement pendant les deux derniers mois de la gestation.

Enoncer ces trois faits, c'est déjà exposer la physiopathologie de l'anémie ferriprive du prématuré.

C'est conclure à la nécessité de fournir au prématuré un apport ferrique assimilable, le plus précocement possible.

Nous nous proposons d'étudier ces points, d'exposer les modalités cliniques de cette anémie, et enfin de proposer une thérapeutique et d'en apprécier les résultats.

Métabolisme du fer

Le métabolisme du fer, avons-nous dit, se fait presque entièrement en circuit fermé. Un chiffre en donnera une idée : chez l'adulte le fer en transit journalier (ingesta et excréta) représente environ 2 à 3 mg, pour un fer total de 4 à 5 grammes. Ainsi, c'est 1/2 000e seulement du fer qui est quotidiennement en transit.

Dans un organisme en plein développement comme celui d'un prématuré, en considérant en outre que les besoins sont proportionnellement très supérieurs à ceux de l'adulte, il faudrait donc, soit disposer d'un stock suffisant, soit d'un large apport quotidien, ces deux éléments sont en défaut pour les raisons que nous exposerons plus loin, du moins en l'absence d'une thérapeutique efficace.

Répartition du fer dans l'organisme

Voyons d'abord comment se répartit le fer dans l'organisme humain :

Il se répartit en deux groupes protidiques, qui sont :

1° l'un héminique, c'est-à-dire lié à un groupement porphyrinique,

2° l'autre non héminique ne comportant pas le noyau bêta pyrrolique du groupe précédent.

Quant au fer ionisé il est pratiquement négligeable.

I. — *Les chromoprotéides a fer héminique comprennent :*

a) L'hémoglobine, pigment respiratoire sanguin

représentant 70 % du fer total de l'organisme à l'état bivalent.

b) La myoglobine ou hémoglobine musculaire, réservoir local d'oxygène représentant environ 3 % du fer total à l'état bivalent.

c) Les cytochromes peu abondants mais d'importance primordiale car chargés des oxydo réductions cellulaires par passage du fer de l'état bivalent à l'état trivalent de manière réversible.

d) Les catalases et peroxydases, enzymes libérant de l'oxygène à partir des peroxydes.

II. — *Les protéines à fer non héminique comprennent :*

a) La sidérophiline ou transferrine qui est une bêta 1 globuline chargée du transport du fer dans le plasma. Elle représente 0,07 % du fer total.

b) La ferritine, formée d'une protéine, l'apoferritine, combinée au fer trivalent. C'est une forme de dépôt du fer de réserve. Présente dans l'intimité de la muqueuse intestinale, c'est une sorte de témoin de la saturation en fer de l'organisme, en même temps qu'elle joue un rôle de douanier vis-à-vis du fer exogène. Elle se trouve surtout dans le foie, la rate, la moelle.

c) Le fer musculaire non héminique représente 12 % du fer total. De nature encore discutée, il interviendrait dans la contraction musculaire.

d) Les enzymes à fer non héminique, comme les ferroflavo-protéines de connaissance plus récente, assurent le transport de l'hydrogène en

passant de manière réversible de l'état bivalent à l'état trivalent.

Cette vaste répartition du fer dans l'organisme montre, outre son rôle respiratoire classique par l'entremise de l'hémoglobine, son rôle primordial dans la respiration cellulaire. D'où deux séries de manifestations lorsqu'il fait défaut :

— sanguines : avec anémie hémoglobinique et sidéropénie,

— extra sanguines : avec troubles respiratoires au niveau des tissus.

Nous donnons ici, à titre de référence, un tableau de la répartition du fer dans l'organisme chez l'adulte :

	Total en gr	Teneur en fer mg/g	Fer total gr	Pourcentages partiels
Hémoglobine . . .	900	3,4	3,06	70 % env.
Myoglobine	40	3,4	0,14	3,3 %
Cytochrome	0,80	4,3	0,0034	0,08 %
Catalases	5	0,9	0,0045	0,11 %
Ferritine	3	230	0,69	16,4 %
Sidérophilline . . .	7,5	0,4-1,2	0,003	0,07 %
Fer non héminique			0,500	12 %

Absorption du fer

L'absorption du fer dépend d'un certain nombre de facteurs essentiels :

— état physico-chimique du fer ingéré,
— état du tractus digestif,
— besoins de l'organisme au moment de l'ingestion.

1° *Etat physico-chimique du fer ingéré.*

Il est amplement démontré, depuis le début de ce siècle, que seul le fer ionisé, c'est-à-dire minéral est absorbable par la muqueuse intestinale. Le fer protidique, l'hémoglobine par exemple, devra subir une dégradation qui l'amènera à l'état minéral pour être absorbé.

La deuxième condition physico-chimique indispensable réside dans le fait que seul le fer bivalent peut traverser la muqueuse intestinale.

Ces conditions sont en principe réalisées par l'intermédiaire de l'acide chlorhydrique gastrique, ce qui nous amène à étudier :

2° *L'état du tractus digestif.*

L'absorption se fait, classiquement, au niveau de la muqueuse duodénale, et il est de fait que c'est là que la plus grande partie de l'absorption est réalisée. Cependant, comme l'ont démontré les épreuves d'hypersidérémie orales chez les gastrectomisés porteurs de gastro jéjunostomies, cette absorption s'étend dans une proportion non négligeable jusqu'aux parties distales du grêle. Fait confirmé par les épreuves d'hypersidérémie par administration directe de fer bivalent au moyen de sondes intestinales.

Outre l'anachlorhydrie, ou du moins l'hypochlorhydrie, il est bien évident que toute lésion organique ou fonctionnelle entravant l'ionisation du fer empêchera son absorption. A cet égard, Wilson et Laheey, aux Etats-Unis, ont récemment mis en évidence un état d'allergie gastro-intestinale vis-à-vis de certaines protéines du lait de vache qui se traduit par un état inflammatoire de la muqueuse du

tractus digestif. Cet état ne s'accompagne guère de troubles digestifs patents, mais les tubages gastriques révèlent un certain degré d'hypochlorhydrie et les examens de sang une anémie ferriprive avec hypoprotéinémie qui témoignent d'un trouble de l'absorption du fer. Dès lors, on comprend que la thérapeutique martiale chez certains enfants ne peut suffire : elle doit s'accompagner d'un changement de régime, le lait de femme s'impose en particulier.

Dans ce même chapitre, nous rappellerons le rôle inhibiteur des phosphates et de la phytine vis-à-vis de l'absorption du fer. Là encore le lait de vache, riche en phosphates, réclame de toute nécessité une thérapeutique martiale précoce et abondante. Cependant, le lait de femme lui-même contient des phosphates en quantité suffisante pour gêner cette absorption.

D'autres facteurs interviennent, cette fois de manière favorable dans l'absorption du fer. Outre les réducteurs comme la vitamine C, citons les vitamines du groupe B, la cystine, l'acide glutamique.

3° Enfin, dernier facteur de l'absorption : *les besoins de l'organisme au moment de l'ingestion.*

En effet, l'absorption est fonction, non pas de la quantité de fer présente dans les ingesta, mais bien des besoins réels de l'organisme.

On peut mesurer la proportion de fer absorbé par rapport au fer ingéré grâce au fer radioactif (F e 59).

Un triangle d'hypersidérémie provoquée peut être tracé en notant le taux de radioactivité sanguine

après ingestion de F e 59. L'absence de triangle d'hypersidérémie est la caractéristique des organismes saturés.

L'organisme apporte donc la preuve qu'il est capable de prélever sans excès dans la lumière intestinale les quantités nécessaires à la reconstitution de ses besoins.

Le mécanisme régulateur se situe dans l'intimité même de la muqueuse intestinale, comme l'a montré Granick dans sa théorie du bloc muqueux.

Selon cet auteur, et tout le monde est actuellement d'accord sur ce point, l'absorption du fer est réglée par la teneur en ferritine de la muqueuse intestinale, dont la saturation entraîne un blocage de la résorption.

L'apoferritine est d'autant plus avide de fer intestinal que la saturation est moins complète. Elle fixe ce fer intestinal sous forme de ferritine à l'état ferrique et le restitue au plasma à l'état ferreux.

Dans le plasma le fer est repris par la transferrine sous forme ferrique, transferrine qui lui sert de véhicule.

La ferritine apparaît donc comme un mécanisme régulateur particulièrement efficace, qui a fait dire à Paul Chevallier : « Plus intelligentes que leur porteur, les cellules épithéliales savent exactement les besoins de l'organisme et ne prennent dans le bol alimentaire que la quantité nécessaire ».

Cette constatation pose « à priori » la meilleure tolérance des formes orales de fer, qu'elles soient alimentaires ou thérapeutiques, sans danger de surcharge.

Il n'en va pas de même des thérapeutiques intra-

veineuses qui visent à greffer directement le fer sur l'hémoglobine par l'intermédiaire de la transferrine qui, normalement, n'est saturée qu'au tiers. Dans la pratique les injections intraveineuses de fer peuvent certes rendre d'éminents services, mais à leur emploi est attachée la nécessité d'une surveillance constante des taux de fer sérique qui ne renseigne pas pour autant sur l'état réel des réserves et les risques ultérieurs d'hémosidérose : la transferrine, bon porteur n'a pas « l'intelligence » de l'apoferritine. Ceci nous conduit à préciser que le traitement martial par voie orale ne nécessite pas une surveillance du fer sérique. Considérant ce fait comme acquis, nous n'avons pas pratiqué ces dosages dans le contrôle de nos observations.

Transport du fer dans le plasma

Ainsi absorbé, le fer est transporté dans le plasma par la sidérophilline ou transferrine. Normalement cette sidérophilline n'est saturée qu'au 1/3 de sa capacité totale par le fer. C'est ce fer qui, libéré de sa combinaison organique et dosé par différentes méthodes, donne le « fer sérique », dont la valeur normale chez l'adulte se situe autour de 900 à 1 600 γ pour 1 000 ml de sang.

La quantité totale de sidérophilline exprimée en γ de fer représente ce que l'on appelle la capacité totale de la fixation (CT). La capacité latente de fixation (CL) représente la différence existant entre CT et le taux de fer sérique (F.S). CT se calcule soit directement par dosage colorimétrique après addition de quantités croissantes de fer jusqu'à stabilisation de la coloration, soit indirectement en ajoutant un excès de fer dans le sérum.

Le coefficient de saturation (CS) correspond au rapport entre la quantité de sidérophilline effectivement saturée en fer et la quantité totale de sidérophilline présente dans le plasma $\frac{FS}{CT}$.

Le tableau ci-dessous exprime en microgrammes pour 1 000 ml les taux exprimés en fer de ces coefficients.

	Fer sérique	Cap. Lat.	Cap. totale	Coef. de saturation
Homme	900 à 1 800	2 000 à 2 200	2 900 à 4 000	400 ± 200
Femme	600 à 1 800	2 000 à 2 200	2 900 à 4 000	350 ± 150
Nouveau-né . . .	1 300 à 2 100	900	2 400 à 2 800	650 ± 100
Enfant de 2 ans.	650 à 1 250	2 950	3 500 à 4 300	240 ± 100
Femme enceinte au moment de l'accouchement	500 à 1 100	3 650	4 100 à 4 800	170 ± 100

Enfin, dernier terme du périple du fer dans l'organisme : le passage du fer de la sidérophiline aux tissus s'effectue selon un processus mal connu qui semble être tout simplement, pour la plupart des auteurs, une simple diffusion au travers de la paroi vasculaire. Ainsi, au travers de cette paroi le fer atteint-il son point d'impact essentiel : l'hémoglobine dans l'érythrocyte médullaire, en voie de maturation.

Après 100 à 120 jours d'existence, l'hématie est détruite et dégradée en ses constituants : globine, porphyrine et fer qui est repris par la sidérophiline et boucle ainsi le cercle de son utilisation.

Une petite proportion est cependant quotidiennement éliminée : de l'ordre de 1 mg par jour chez

l'homme, 2 mg par jour chez la femme. Cette élimination se fait surtout par desquamation cellulaire au niveau de la peau des phanères. Mais aussi par les urines, la bile, la sueur, au cours des règles chez la femme et chez la nourrice, par le lait : 3 mg par jour en moyenne.

Particularités du métabolisme du fer chez le prématuré

Essai d'évaluation de ses besoins quotidiens.

Le métabolisme du fer chez le prématuré et le nourrisson présente quelques particularités, non dans le déroulement de son absorption, de son transport et de sa destinée, mais du fait de l'état quantitatif et qualitatif du fer présent à la naissance et des conditions alimentaires de la prématurité.

Le tableau suivant résume cet état à la naissance :

	Fer hémoglobinique	Stock hépatique	Total
Nouveau-né à terme ..	200 à 325 mg	50	250 à 375
Prématuré de 8 mois..	325 mg	25	150
Prématuré de 7 mois..	55 mg	10	65

Or, si le nourrisson à terme doit doubler son capital en fer pendant les dix-huit premiers mois, le prématuré, lui, aura au minimum à le quadrupler dans le même temps.

L'hémolyse physiologique des hématies en excès dans les premiers jours de la vie libérera une quan-

tité de fer qui sera utilisé pour l'hémoglobinogénèse. Mais la croissance déterminant l'augmentation simultanée de la masse sanguine et du volume corporel, cet apport sera rapidement insuffisant et c'est par l'apport alimentaire seul que l'organisme pourra faire face à ses besoins en fer. C'est la raison pour laquelle l'anémie du prématuré se manifeste avec son maximum d'intensité dès le début du deuxième mois de la vie. C'est également la raison pour laquelle le prématuré est voué à coup sûr à une anémie ferriprive vraiment pathologique, alors que l'enfant né à terme ne fera, en règle, qu'une anémie dite physiologique qu'il importe d'ailleurs de contrôler, de prévenir et, éventuellement, de traiter.

Quelle est la valeur de cet apport alimentaire chez le nouveau-né et le prématuré ?

De nombreux auteurs ont dosé la quantité de fer contenue dans les différents laits.

Pour le lait de femme les chiffres varient de 0,50 mg par litre (Feuillen et Plumier) à 1,50 mg (Albers). Pour d'autres, cette teneur est variable et diminue progressivement au fur et à mesure que se prolonge l'allaitement.

La teneur du lait de vache est, d'après les chiffres que nous avons relevés dans la littérature, généralement plus basse oscillant selon les auteurs autour de 0,50 mg par litre.

Quant aux laits secs, leur teneur est assez élevée. C'est ainsi que pour un lait acidifié : le Pélargon reconstitué à 20 %, on trouve 2 mg 36 au litre.

Il faut signaler que quelque soit le lait envisagé, il s'en trouve une grande partie liée aux lipides, aux globulines, et, de ce fait, moins assimilable que la partie minérale.

Quant au pourcentage de fer absorbé par rapport au fer ingéré par un prématuré, il a été mesuré avec une assez grande précision par Œttinger aux Etats-Unis, à l'aide de fer radio-actif, les chiffres varient entre 0,2 et 8 %, ce qui est très faible et bien inférieur aux chiffres que nous avons signalés pour un adulte. Si l'on désire chiffrer ces faits, on obtient pour un prématuré de 8 mois qui aura dû quadrupler son fer total à 18 mois les chiffres suivants :

Fer total à 18 mois	600 mg
à la naissance	150 mg
Gain à réaliser	450 mg

soit un gain journalier supérieur à 0,75 mg.

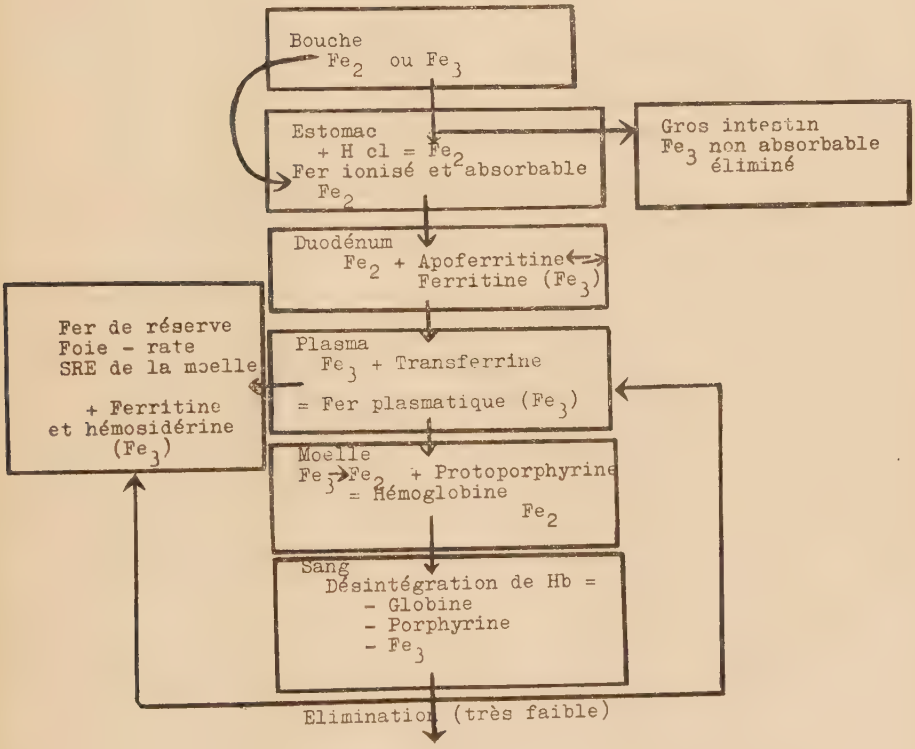
Or, pendant la période d'alimentation lactée, le gain réalisé dans les meilleures conditions n'excède pas, nous l'avons vu, 8 % de l'apport quotidien évalué à 2 mg 36 par litre dans le cas le plus favorable d'un lait acidifié.

Ces chiffres se passent de commentaires et imposent à l'évidence une thérapeutique martiale précoce.

Dans cette optique, les auteurs suédois ont récemment proposé de porter à 15 mg chez le nouveau-né à terme la prise quotidienne de fer que la Food and Nutrition Board avait auparavant fixée à 6 mg.

C'est la nécessité de cette thérapeutique martiale et la valeur de sa mise en œuvre précoce, que nous avons voulu prouver en rappelant les travaux faits sur le métabolisme du fer, en particulier chez le prématuré.

SCHÉMA DU MÉTABOLISME DU FER



Pourcentages de fer assimilable de quelques aliments introduits dans l'alimentation du nourrisson (pour 100 gr).

(Nous ne revenons pas sur les différents laits que nous avons déjà vus.)

— *Farines :*

— Avoine	3 mg
— Blé à 85 % de blutage	2,3 mg
— Maïs	3 mg
— Orge	2 mg
— Riz	0,9 mg

— *Légumes frais :*

— Artichauts	2 mg
— Carottes	0,65 mg
— Epinards	4 mg
— Haricots verts	0,6 à 1
— Petits pois	0,8 mg
— Poireaux	1 mg
— Pommes de terre	0,7 mg

— *Fruits :*

Quels qu'ils soient entre 0,5 et 1, ainsi que les jus de fruits frais.

— *Viandes :*

— Bœuf	3,5 mg
— Veau	2,5 mg
— Foie de veau	5,5 mg
— Jambon maigre	1,5 mg

— *Poissons :*

Autour de 1 mg pour 100 gr et même davantage.

— *Divers .*

— Fruits secs : en général très riches, mais de prescription peu courante; de l'ordre de 2,5 à 5 mg pour 100 gr.

— Confitures	0,3 mg
— Œufs	2,8 mg
(pour 100 gr d'œuf entier)	
— Jaune d'œuf	8 mg
— Blanc	0,1 mg

Les aliments de diététique infantile que l'on trouve dans le commerce possèdent des pourcentages sensiblement équivalents et sont, avec les aliments préparés à la maison, un appoint précieux qu'il ne faut pas hésiter à donner de bonne heure.

Chapitre II

Aspects cliniques de l'Anémie ferriprive du Prématuré

Elle s'explique par les facteurs que nous avons déjà envisagés et par d'autres aspects spéciaux tenant à l'état de prématurité et aux soins que nécessite cet état :

— Immaturité du système érythropoïétique : présence d'érythrocytes immatures et persistance d'hémoglobine fœtale.

— Stockage insuffisant en fer (10 et 25 mg).

— Fer hémoglobinique : 55 mg au 7e mois de la gestation, 125 mg au 8e mois.

— Diminution des réserves à l'occasion de l'oxygénothérapie.

— Augmentation du volume sanguin deux fois plus rapide chez le prématuré que chez le nourrisson à terme.

On en distingue classiquement deux types :

1° *L'anémie du premier trimestre,* quasi constante.

A la naissance les chiffres sont normaux, ou même un peu élevés :

4 500 000 à 5 000 000 de globules rouges.
90 à 110 % d'hémoglobine.
0,9 à 1 de valeur globulaire
Macrocytose, réticulocytose.

Rapidement ces chiffres s'effondrent, et vers la fin du deuxième mois, les chiffres moyens relevés dans la littérature sont les suivants :

Globules rouges : 2 500 000.
Hémoglobine : 50 %, et même moins, réalisant une hypochromie.

Vers les 5e-6e mois :

Globules rouges : 4 000 000.
Hémoglobine : 70 %.

2° *L'anémie du deuxième semestre :*

Celle-ci prolonge la précédente, ou apparaît après une amélioration survenue au cours du deuxième trimestre. Dans ce cas, l'érythropoïèse ayant bien démarré, le chiffre des globules rouges est satisfaisant en général, 4 000 000 - 4 500 000, mais les pourcentages d'hémoglobine tombent réalisant une hypochromie manifeste : 50 - 60 %. Cette hypochromie fait appel à des facteurs non plus physiologiques, mais externes : régime mal adapté, élargissement timoré de l'alimentation avec insuffisance des viandes, légumes, et vitamines, infection intercurrente digestive entre autres.

Quant à la symptomatologie clinique, on peut la résumer très brièvement car elle ne présente pas un grand intérêt, et n'est en fait qu'accessoire du point de vue diagnostic.

L'aspect en est d'ailleurs parfois trompeur et

l'examen de l'enfant ne permettrait pas à lui seul d'y penser.

— La pâleur est d'intensité variable, sans rapport obligatoire avec l'intensité de l'anémie et de l'hypochromie. Elle est plus nette aux oreilles et aux lèvres.

— Il existe une instabilité thermique, et parfois même une fièvre élevée, en dehors de toute infection décelable.

— La splénomégalie est inconstante mais fréquente. Il s'agit d'une rate parfois simplement ptosée, d'autres fois d'une rate volumineuse, aisément palpable, mais de consistance normale. Elle est dangereuse pour le médecin en ce sens qu'elle porterait à penser à une hémopathie maligne ou à une maladie hémolytique type Minkowski-Chauffard. Aussi, importe-t-il d'en souligner ici la fréquence.

— Parmi les autres troubles, aucun ne mérite de mention spéciale : les troubles digestifs, anorexie, constipation, vomissements, manquent totalement de spécificité. Leur intérêt réside dans le fait qu'ils ne font qu'aggraver la mauvaise absorption du fer.

Les signes physiques cardio-vasculaires, souffle, cardiomégalie méritent d'être rappelés, pour y penser avant de parler de cardiopathie congénitale.

En fait, c'est sur une série d'examens sanguins que le diagnostic doit être porté, ou, plus exactement chiffré, puisque cette anémie est constante.

Si en principe, dans un but de recherches, il est souhaitable de recourir à des examens tels que le dosage du fer sérique et de l'hémoglobine, nous

avons vu que cela n'était pas indispensable dans la pratique quotidienne, ni d'ailleurs réalisable sur une population de prématurés suivis régulièrement et fréquemment une fois rendus à leurs familles.

Dans la pratique du contrôle d'un traitement martial, les numérations globulaires, et plus simplement encore les pourcentages d'hémoglobine, constituent un moyen suffisant de vérifier l'efficacité de la thérapeutique.

Tel est tout au moins notre avis. Notre expérience portant sur le contrôle régulier mensuel des enfants sortis du Centre de prématurés rattaché au Service de Clinique Médicale Infantile de Monsieur le Professeur Sorel, nous a montré le bien-fondé de cet avis. Une recherche aussi rapide et aussi simple suffit à renseigner sur un degré d'anémie et à diriger la thérapeutique.. Les résultats nous confirment dans cette opinion. Ce n'est que dans certains cas que des examens plus complets s'avèrent utiles.

Chapitre III

Le Fer en Thérapeutique

I. — Les Thérapeutiques martiales parentérales

Nous commencerons par dire quelques mots de thérapeutiques abandonnées un peu courantes : il s'agit des thérapeutiques parentérales dont deux types ont été essayés :

— perfusions de sels ferreux ou ferriques par voie intraveineuse,
— injections intramusculaires de préparation de fer.

Ces techniques ne sont plus guère employées en France, mais connaissent encore une certaine vogue à l'étranger.

1° *Injections intraveineuses de fer*

Elles ont été préconisées par de nombreux auteurs américains et, en France, par Hazard et Lafontaine en 1946. Les auteurs sont satisfaits de la méthode chez l'adulte, mais ce traitement comporte une grosse proportion de cas d'intolérance avec incidents bénins et réversibles le plus souvent.

Cependant, Barrit et Swain publient en 1953, dans le British Médical Journal, un cas de mort au cours d'une perfusion.

Cette technique n'a jamais été appliquée au prématuré à notre connaissance.

Dickstein en 1953, Vogt en 1954, l'utilisent chez de très jeunes enfants. L'oxysaccharate de fer donne des résultats très encourageants aux deux auteurs au prix de doses minimes : 25 à 400 mg au total, répartis en 1 à 10 injections. Mais un grand nombre de cas d'intolérance est noté : 5 % chez Dickstein; il semble donc inopportun de l'appliquer au prématuré.

Citons aussi, à côté du saccharinate, d'autres préparations injectables par voie veineuse : cacodylate, lactate, méthyl-butyrate, tous efficaces, rechargeant rapidement l'organisme en fer, mais grevé des mêmes inconvénients : œdèmes, vasodilatation de la face, douleurs rétrosternales, et même mort subite en cours de perfusion. Ils sont exclus de la thérapeutique du prématuré.

Une manière indirecte de pratiquer ces perfusions de fer est réalisée par les transfusions sanguines.

Rossier et Potiron ont décrit un traitement prophylactique des anémies chez le prématuré consistant en transfusions sanguines précoces commencées dès la 2e ou 3e semaine, et poursuivies jusqu'au 2e ou 3e mois en fonction des résultats. D'après ces auteurs, « les transfusions seraient seules capables d'empêcher radicalement l'apparition de l'anémie du premier trimestre, et préviendraient généralement celle du deuxième semestre ».

Certains inconvénients qui ont fait critiquer cette méthode ne constituent pas, semble-t-il, une contre-

indication majeure si toutes les précautions nécessaires sont observées. Les inconvénients majeurs sont les risques de choc, de transmission d'hépatite virale, de sensibilisation ultérieure, les difficultés techniques parfois.

Par contre, deux objections semblent avoir une certaine valeur, encore que la première ait été réfutée par Rossier et Potiron eux-mêmes, puis par Alison reprenant la même méthode.

Schulmann a, en effet, soutenu que les transfusions provoquaient une inhibition de la moelle osseuse, produisant ses effets les plus marqués vers la fin de la première année. C'est ce qu'Alison a refuté en reprenant la méthode et en contrôlant les myélogrammes des enfants transfusés. Quoi qu'il en soit, les résultats publiés par les auteurs sont extrêmement satisfaisants, tant sur le plan hématologique que sur l'état général et sur la tolérance.

La deuxième objection, qui est en fait plus un obstacle qu'une objection, est la suivante : cette thérapeutique n'est réalisable que pendant le temps généralement assez bref d'hospitalisation du prématuré. A sa sortie, il faut de toute façon prévoir un relais oral à cette thérapeutique, même si, comme on le préconise actuellement, l'enfant revient encore au Centre pour de petites transfusions sans hospitalisation de longue durée. Il convient de remarquer que les quantités de fer apportées par les transfusions sont absolument minimes, et ne constituent pas une thérapeutique martiale vraie.

Ces méthodes sont ainsi valables, et nous n'insisterons pas sur leur bien-fondé, notre but étant de faire état de traitements de pratique facile en milieu familial.

2° *Les traitements par voie intramusculaire*

Ce type de traitement est actuellement abandonné en France. C'est en 1954 que des auteurs anglais (Fletcher et London) mirent au point une préparation d'hydroxyde de fer + Dextran, dont ils affirmèrent l'innocuité et l'efficacité au cours de premiers traitements réalisés chez l'adulte.

Daubinet dans sa thèse (Nancy, 1957) en fait l'essai sur des nourrissons d'âge supérieur à 6 mois avec des résultats intéressants. Ses conclusions sont les suivantes, et rejoignent celles des auteurs britanniques :

« Le fer intramusculaire à la dose de 200 mg a été très bien toléré. Nous avons assisté un mois après la fin du traitement à une amélioration nette du tableau sanguin.

L'action a été également bénéfique sur l'état général des nourrissons...

(La thérapeutique martiale) ... semble particulièrement indiquée lorsqu'un état morbide vient épuiser les réserves de fer ».

Malgré ces résultats prometteurs, la thérapeutique intramusculaire a dû être totalement abandonnée en France, en raison d'un fort pourcentage de cas d'intolérance apparaissant, alors même que toutes les précautions requises pour cette méthode étaient observées.

Richmond, de son côté, a vivement critiqué cette méthode, à la suite de l'apparition de sarcomes au lieu d'injection de la préparation fer-Dextran dans certaines conditions expérimentales. De tels accidents n'ont cependant jamais été publiés chez l'homme. Enfin, le risque de surdosage n'est jamais à négliger, et peut provoquer une hémosidérose.

En conclusion, on peut penser de ces thérapeutiques parentérales, pour intéressantes qu'elles soient, ne doivent être retenues que dans les cas d'anémie grave et profonde nécessitant impérativement un apport rapide en fer.

C'est certainement à la transfusion sanguine, enrichie d'une thérapeutique martiale par voie orale, qu'il faudra alors faire appel en raison du maximum de garanties qu'elle semble présenter par rapport aux autres méthodes.

II. — Formes orales des thérapeutiques martiales

Les mérites thérapeutiques du fer sont connus depuis la plus haute antiquité. Il semble que le produit le plus anciennement apprécié ait été la rouille (hématite hydratée $Fe_2O_3\,n\,H_2O$), dont il est déjà question dans les écrits d'Hérodote.

Le fer se retrouve tout au long de l'histoire de la médecine avec une fortune constante. Citons seulement quelques-uns de ses principaux prescripteurs pour en asseoir définitivement la renommée : Hippocrate, Galien, Celse, Gerber, Sydenham, Trousseau, Hayem.

L'ère moderne du traitement s'ouvre sur cette constatation faite par Kunkel en 1891, que le fer absorbé est minéral, ionisé, ferreux. Un grand nombre de sels ferreux furent utilisés depuis. Nous n'en citerons que les plus connus et les plus employés.

— *Le chlorure ferreux,* sous forme de mono ou tétrahydrate peu stable, et de conservation aléatoire.

— *Le sulfate ferreux*, en faveur à l'étranger, n'a

pas la même vogue en France, où on l'a accusé de quelques accidents d'intolérance aux doses où il serait efficace : inflammation de la muqueuse gastrique avec vomissements fréquents. Il peut cependant se prescrire sous forme de sirop composé, mais doit être alors donné en dehors des biberons car il forme avec le lait des phosphates non résorbables. Etant donné la présence quasi constante de lait dans l'estomac, son emploi chez le prématuré est très critiquable.

— *Le gluconate ferreux,* le succinate, le glutamate, de propriétés sensiblement voisines, présentent moins d'inconvénients digestifs que les précédents, et une toxicité moindre : DL 50 Fe/kg chez la souris 320 contre 230 pour le sulfate.

— *Le fumarate ferreux,* moins toxique encore : DL 50 = 630 mg.

— *Le protoxalate* est certainement celui qui a été le plus largement prescrit en France jusqu'à l'apparition de préparations plus modernes. Il est généralement bien toléré aux doses où il est utilisé, par contre son efficacité est peu convaincante.

L'effet général de ces thérapeutiques peut se juger assez rapidement par une montée plus ou moins nette du fer sérique et l'apparition d'une crise réticulocytaire vers la fin de la première semaine. La réparation de l'anémie est beaucoup plus lente, et ne se fait sentir qu'au bout de trois semaines à un mois. Très souvent il faudra attendre la fin du deuxième mois pour noter une amélioration certaine.

La tolérance digestive des sels de fer n'est pas toujours bonne, avons-nous dit : les indicents les plus fréquemment rencontrés sont l'anorexie, le refus du biberon avec cris et pleurs et, à un degré

de plus, l'apparition de vomissements et de diarrhée qui peuvent imposer l'arrêt du traitement. Signalons la classique diarrhée noire due à la coloration des selles par le fer non absorbé.

Les échecs de la thérapeutique martiale tiennent le plus souvent à une insuffisance de posologie ou de persévérance, car il est rare qu'on ne finisse pas par obtenir un résultat favorable avec un traitement bien conduit. De tels échecs sont généralement imputables alors à des carences associées, particulièrement fréquentes chez le prématuré. Aussi, convient-il de compléter la thérapeutique martiale par une thérapeutique vitaminique.

La vitamine C, outre son effet anti-scorbutique, a certainement une action favorable sur l'ionisation du fer, encore que les formes modernes de sels de fer aient fait la preuve de leur bonne absorption, même chez des sujets achlorhydriques.

La vitamine D ne joue aucun rôle direct, mais il est bien évident que le rachitisme constitue un puissant facteur d'anémie, et mérite, entre autres raisons, d'être prévenu à ce seul point de vue.

Le groupe des vitamines B, par contre, semble jouer un rôle direct sur deux points au moins : l'ingestion et l'absorption. Les vitamines B1 et B2 semblent en effet accroître la tolérance digestive des sels de fer dans une importante proportion, et leur adjonction nous a permis de prescrire le fer avec un minimum de cas d'intolérance.

Il semble aussi que la présence des vitamines B1 et B2 élève le taux d'absorption au niveau de la muqueuse duodénale, ainsi que nous l'avons constaté dans nos essais personnels.

Quant à la vitamine B12, son emploi n'est nul-

lement critiquable, mais son action pharmacodynamique ne nous a pas semblé porter tous les fruits désirés au niveau des organes hématopoïétiques du prématuré.

Il semble donc qu'il faille systématiquement adjoindre les vitamines B1 et B2 à toute thérapeutique martiale.

Les vitamines C et D sont prescrites de toutes façons pour d'autres motifs.

Pour toutes les raisons que nous avons exposées, l'emploi du Tritonyl-Fer nous a paru judicieux.

1° Citrate de fer ammoniacal particulièrement stable et facilement assimilable.

2° Association dans la même ampoule des vitamines B1 et B2 et d'extraits hépatospléniques évitant la prescription simultanée d'une préparation vitaminique.

3° Posologie satisfaisante = 200 mg de sel de fer correspondant à 27 mg de fer élément permettant la prescription, soit d'une ampoule quotidienne, soit d'une demie ampoule, soit d'une ampoule un jour sur deux.

4° Stabilité de la préparation permettant de la présenter à l'enfant, soit dans le biberon (pas de formation de sels inabsorbables en présence de phosphates du lait), soit hors du biberon.

Chapitre IV

Résultats du Traitement par le Trinotyl-Fer

Nous diviserons cette étude en plusieurs paragraphes, que nous illustrerons d'observations.

1° Le premier paragraphe sera consacré à quelques exemples particulièrement typiques, où l'amélioration des pourcentages d'hémoglobine a été satisfaisant et suffisant. Ces exemples représentant ce que l'on est en droit d'attendre d'une manière générale de cette thérapeutique.

2° Nous verrons ensuite quelques cas, où l'amélioration a été particulièrement satisfaisante, voire brillante, après échec d'une autre thérapeutique martiale.

3° Le paragraphe suivant illustrera les méfaits des thérapeutiques insuffisantes en durée, en posologie, et nous insistons dès maintenant sur la nécessité d'une thérapeutique ininterrompue pendant au moins la première année.

4° Nous n'avons pas enregistré d'échecs thérapeu-

tiques vrais, mais nous consacrerons ce paragraphe à l'intolérance au fer et aux arrêts de traitement par elle imposés.

5° Nous donnerons enfin un aperçu chiffré de l'efficacité moyenne du Tritonyl-Fer.

Voici trois observations d'amélioration satisfaisante :

Première observation

L'enfant G. Sav... naît au huitième mois d'une grossesse normale. A la naissance elle pèse 2 370 gr et mesure 46 cm. Elle est mise dans l'appareil d'Armstrong et reçoit de la vitamine K 1 et de l'oxygène.

Le 5 janvier 1961, une première numération globulaire donne un chiffre de 5 190 000 G.R. et un pourcentage d'hémoglobine de 89 %.

Elle reçoit pendant le premier mois de son hospitalisation 0,20 de protoxalate de fer et 200 γ de B 12 par jour.

Puis, le mois suivant, une préparation de citrate de fer et de vitamine B 12.

Malgré ce traitement, son pourcentage d'hémoglobine tombe à 62 % le 8-2-61, alors qu'elle a deux mois.

Elle est mise au Tritonyl-Fer, auquel on ajoute cinq gouttes d'une préparation comportant les vitamines B 1, B 2, B 3, B 4 et B 5.

Le Tritonyl-Fer est donné à raison d'une ampoule tous les deux jours, ce qui représente une posologie modeste. Dès lors, les pourcentages d'hémoglobine remontent lentement : à trois mois, 64 %.

Puis plus rapidement, l'enfant étant mis à une ampoule par jour :

— 4 mois	64 %
— 5 mois	67 %
— 6 mois	72 %
— 7 mois	76 %
— 9 mois	82 %
— 10 mois	68 %
— 12 mois	86 %

On note ainsi une élévation constante et régulière du taux de l'hémoglobine.

Entre 9 et 10 mois, l'enfant avait présenté quelques épisodes diarrhéiques et une petite perte d'appétit, la thérapeutique avait été mal suivie en conséquence, par inquiétude maternelle. Le taux est aussitôt tombé à 68 %, pour remonter à 86 % le mois suivant. Nous aurons l'occasion de montrer semblables effets d'un arrêt du traitement dans des observations encore plus démonstratives.

Deuxième observation

L'enfant Ami... naît à sept mois et demi, pèse 2 100 gr, mesure 42 cm. Elle est traitée au service des prématurés comme la précédente.

Elle reçoit donc, entre autre, du protoxalate, à raison de 20 cg par jour, et de la vitamine B 12 (200 γ).

Le 7-3-62, son hémoglobine est à 75 %. Elle sort au quarante-sixième jour, et reçoit alors du citrate de fer et de la vitamine B 12 ainsi que cinq gouttes de Totalbé.

Or, le 18-4-62, ramenée pour la première fois à la consultation de prématurés, elle est pâle et son hémoglobine est à 52 %. Elle a alors deux mois et demi. On lui donne tous les jours une ampoule de Tritonyl-Fer et cinq gouttes de Totalbé.

Sa progression est désormais la suivante :

— 3 mois et demi	66 %
— 4 mois et demi	72 %
— 5 mois et demi	78 %
— 7 mois et demi	80 %
— 8 mois et demi	70 %

Troisième observation

Cette observation est particulièrement satisfaisante.

Il s'agit d'un enfant (garçon), Mes..., né au huitième mois d'une grossesse normale, 1 900 gr et 41 cm à la naissance.

Même traitement général que les précédents.

Reçoit B 12 et Protoxalate jusqu'au cinquantième jour.

A 1 mois on note :
3 870 000 G.R. 74 % d'hémoglobine

A 1 mois et demi :
3 930 000 G.R. 75 % d'hémoglobine

Puis il reçoit B 12 et Citrate de fer. Cependant, son pourcentage d'hémoglobine tombe à 66 % à deux mois et demi. Il reçoit alors une ampoule quotidienne de Tritonyl-Fer. Sa courbe devient la suivante :

— 3 mois et demi .... 72 %
— 4 mois et demi .... 78 %
— 5 mois et demi .... 80 %
— 7 mois . . . . . 90 %
— 8 mois . . . . . 78 %
— 9 mois . . . . . 94 %

A ce moment, l'enfant est mis à une demie ampoule par jour, le résultat étant jugé satisfaisant.

— 10 mois . . . . . 94 %
— 11 mois . . . . . 92 %
— 17 mois . . . . . 82 %

Ainsi, les taux d'hémoglobine particulièrement bas notés habituellement au premier trimestre et deuxième semestre sont évités par une thérapeutique précoce et efficace, ainsi que l'illustrent bien ces observations.

Dans les trois observations que nous venons de relater, la prise de Tritonyl-Fer a été relativement précoce, intervenant au deuxième mois-deuxième mois et demi.

II. *Nous disposons d'un certain nombre d'observations, où le Tritonyl-Fer n'a été prescrit qu'après plusieurs mois d'une thérapeutique martiale différente, généralement protoxalate, puis citrate, et où l'introduction du Tritonyl-Fer a fait faire un véritable bond aux pourcentages d'hémoglobine.*

Première observation

L'enfant Bau... naît d'une grossesse de six mois

et trois semaines, il pèse 1 780 gr à la naissance, et mesure 41 cm.

Outre la thérapeutique habituelle, il reçoit deux injections de Durabolin de 5 mg dans le service des prématurés.

A un mois et demi sous protoxalate, il a 4 350 000 G.R./mm^3, et 90 % d'hémoglobine. Il sort à deux mois et reçoit alors du citrate de fer et du Totalbé; ses pourcentages d'hémoglobine sont alors les suivants :

— 3 mois . . . . . 70 %
— 4 mois . . . . . 67 %
— 5 mois . . . . . 59 %

On remplace alors le citrate de fer par le Tritonyl-Fer; les résultats suivants sont obtenus :

— 6 mois . . . . . 70 %
— 7 mois . . . . . 76 %
— 8 mois . . . . . 90 %
— 10 mois . . . . . 80 %
— 11 mois . . . . . 86 %

Fait significatif, il est alors remis au citrate, et un mois plus tard, à un an, son pourcentage retombe à 60 %.

Deuxième observation

L'enfant Max..., né d'une grossesse de huit mois et demi, pèse 1 300 gr et mesure 39 cm à la naissance.

Même traitement de son état de prématurité.

A 1 mois	4 830 000 G.R.	—	98 %
A 1 mois 1/2	3 440 000 G.R.	—	72 %
A 2 mois	4 440 000 G.R.	—	80 %

Ceci, sous B 12 et protoxalate.

Il sort à 70 jours, et reçoit citrate de fer et Totalbé :

— 3 mois	74 %
— 4 mois	60 %
— 5 mois	70 %
— 6 mois	60 %

Il aborde alors le deuxième semestre avec un taux assez bas et, apparemment, avec toutes chances de voir se prononcer une sidéropénie au cours de ce deuxième semestre. Il est alors mis au Tritonyl-Fer :

— 7 mois	85 %
— 9 mois	84 %
— 10 mois	90 %
— 11 mois	86 %

Conclusions

Dans ces cinq observations, les taux d'hémoglobine ont approché, atteint ou dépassé 90 %, à une période de la vie du prématuré où nous avons vu que le taux en l'absence de traitement variait autour de 50 % et 60 % dans les cas les moins défavorables. Ces taux ont été maintenus par une constance dans la thérapeutique.

III. *Nous soumettons maintenant deux observations, dans lesquelles la thérapeutique n'a pas été suivie à un moment ou à un autre. L'effet s'en fait immédiatement sentir.*

— Témoin, cette observation de l'enfant Der... Col., née le 29-12-61, d'une grossesse de 7 mois. Poids de naissance : 1 750 gr. Taille : 41 cm.

A 7 jours 3 090 000 G.R. 58 % d'Hém.
A 2 mois 3 810 000 G.R. 52 % d'Hém.
(sous Protoxalate).

Elle est mise ensuite au Tritonyl-Fer,

— 2 mois et demi .... 65 %
— 3 mois et demi .... 74 %

Les parents cessent la thérapeutique martiale, et à 4 mois et demi l'enfant est pâle, et son taux d'hémoglobine tombe à 52 %. On reprend le Tritonyl-Fer :

— 5 mois et demi .... 70 %
— 6 mois et demi .... 76 %
— 9 mois ..... 72 %
— 10 mois et demi .... 74 %

L'observation suivante présente un double intérêt :

D'une part, elle montre l'échec d'un traitement par une préparation de citrate de fer simple et de vitamine B 12; d'autre part, l'effondrement du taux de l'hémoglobine au moment où tout traitement est arrêté, enfin l'efficacité du Tritonyl-Fer.

— L'enfant Tou... Philippe, né le 11-10-59, est à la limite de la prématurité : 2 500 gr, et 49 cm à la naissance. Il ne va pas moins en faire une anémie hypochrome sévère, puisque son taux d'hémoglobine descendre à 42 % à 9 mois et demi.

Voici sa fiche hématologique, sous protoxalate et B 12 :

— 15 jours 5 130 000 G.R. 126 % d'hém.
— 3 semaines 4 860 000 G.R. 104 % d'hém.
— 1 mois et demi 3 910 000 G.R. 77 % d'hém.

Il est mis alors à une préparation de citrate de fer simple et de vitamine B 12 :

— 2 mois et demi .... 50 %
— 3 mois et demi .... 62 %
— 4 mois et demi .... 66 %
— 6 mois et demi .... 58 %
— 5 mois et demi .... 63 %
— 7 mois et demi .... 58 %
— 8 mois et demi .... 59 %

A ce moment les parents cessent de donner toute préparation de fer. Nous le revoyons un mois plus tard :

— 9 mois et demi .... 42 %

Il est mis alors au Tritonyl-Fer, et quand nous le revoyons à 13 mois, son taux d'hémoglobine est remonté à 78 %.

Conclusions

Ces deux observations montrent à l'évidence que la thérapeutique martiale est d'une part indispensable, d'autre part que son arrêt précoce est une faute grave, dont les effets sont quasi immédiats. Ces deux observations montrent en effet qu'il suffit d'un mois d'arrêt de traitement pour voir littéralement s'effondrer le pourcentage d'hémoglobine :

— chute de 74 à 52 % dans le premier cas,

— chute de 59 à 42 % dans le deuxième cas.

La reprise de la thérapeutique a immédiatement permis une remontée à des chiffres supérieurs à 70 %.

IV. *La tolérance des prématurés au Tritonyl-Fer ne nous a pas posé de problèmes particuliers.*

Nous avons enregistré deux types de manifestations :

1° Intolérance vraie, avec cris, pleurs et vomissements après l'ingestion du produit, entraînant l'arrêt du traitement : deux cas qui sont d'ailleurs deux jumelles. Elles recevaient chacune une demie ampoule du produit en dehors du biberon depuis l'âge de 3 mois.

Malgré ces incidents, la thérapeutique fut poursuivie pendant un mois avec des résultats satisfaisants, puisque leurs taux passaient, pour l'une, de 65 à 78 % et pour l'autre de 68 à 76 %. Auparavant, elles avaient reçu du protoxalate et du citrate de fer qu'elles avaient bien supportés, mais qui n'avaient eu aucun effet bénéfique sur leur pourcentage d'hémoglobine.

Elles étaient à un lait acidifié partiellement écrémé, mais il ne semble pas que l'association lait acidifié + fer soit responsable de l'intolérance au fer.

2° Le deuxième type de manifestations est réalisé par un refus du Tritonyl-Fer, qu'il soit présenté dans le biberon ou en dehors du biberon. En fait, ce refus ne se poursuit pas au-delà de quelques jours, et les deux seuls cas d'arrêt définitif que nous ayons enregistrés sont les suivants :

— Celui du petit Thierry B..., dont la maman n'insista pas au-delà du troisième jour. Le Tritonyl-Fer était associé à une préparation de vitamines B 1 - B 2 - B 3 - B 4 - B 5, et présenté dans le biberon.

Le Tritonyl-Fer fut remplacé au quatrième jour par une préparation de citrate de fer en sirop, présentée en dehors des biberons à la cuiller. Cette préparation fut acceptée assez facilement.

— Le deuxième cas est celui de la petite Christiane R... Le déroulement est rigoureusement identique : arrêt du Tritonyl-Fer après la troisième prise, remplacement par sirop de citrate de fer. Cependant ici, le citrate de fer fut également refusé énergiquement au bout de 3 mois, arrêté, puis repris avec un succès hématologique satisfaisant.

3° Un troisième type de manifestations est représenté par un cas unique de constipation d'apparition contemporaine de la prescription du Tritonyl-Fer, et ayant cédé lorsque ce produit fut remplacé par une préparation de fer présentée en suppositoires : la part de coïncidence et de responsabilité du Tritonyl-Fer est difficile à établir dans ce cas, que nous tenons tout de même à signaler.

Conclusions

Nous retenons :

— Deux cas d'intolérance vraie chez des jumelles.

— Deux cas de refus pur et simple ayant entraîné l'arrêt définitif, qui aurait sans doute pu être évité si les mamans avaient insisté.

— Un cas de constipation, sans rapport bien établi avec le Tritonyl-Fer.

Hormis ces cas, le Tritonyl-Fer fut toujours bien supporté et accepté; son acceptation ayant cependant parfois demandé quelques jours d'accommodation.

Il ne nous a pas semblé qu'il y ait avantage ou inconvénient à le mélanger au biberon ou à le donner en dehors du biberon. Théoriquement, il est souhaitable de le donner en dehors pour éviter la précipitation du fer dans les phosphates du lait, mais cette notion théorique ne s'est pas inscrite nos résultats.

La tolérance ne nous a pas semblé non plus influencée par l'utilisation de tel ou tel lait (acidifié ou non notamment).

V. — *Efficacité générale du Tritonyl-Fer*

1° *Résultats globaux.*

Nous avons divisé nos 35 observations en 4 groupes, selon le taux maximum d'hémoglobine atteint en cours de traitement.

Voici les résultats globaux de ces 4 groupes, compte non tenu de la durée et de la manière dont a été mené le traitement.

— Groupe I
Taux max. compris entre 60 et 70 % = 5 obs.

— Groupe II
Taux max. compris entre 71 et 80 % = 15 obs.

— Groupe III
Taux max. compris entre 81 et 90 % = 7 obs.

— Groupe IV
Taux max. compris entre 91 et 100 % = 8 obs.

2° *Influence de la durée du traitement.*

Ce paragraphe concerne essentiellement le Groupe I, groupe d'enfants mal suivis, qui n'ont été revus qu'une seule fois (3 cas), deux fois (1 cas)

ou trois fois (1 cas). En l'espace d'un mois, voici les résultats obtenus :

— 1re observation	44 %	→	64 %
— 2e observation	48 %	→	64 %
— 3e observation	54 %	→	60 %
— 4e observation	55 %	→	68 %
— 5e observation	58 %	→	68 %

3° *Rapidité d'action.*

Ce paragraphe concerne les enfants des trois autres groupes, totalisant 30 observations, de pourcentages échelonnés entre 71 et 98 %. Ces 30 observations sont celles d'enfants suivis beaucoup plus régulièrement, et chez qui il est plus facile de se faire une opinion.

— Les taux supérieurs à 70 % sont obtenus chez la totalité de nos observations en moins de 4 mois quel que soit le chiffre de départ :

— 22 fois en l'espace d'un mois,
— 4 fois en l'espace de deux mois,
— 2 fois en l'espace de trois mois,
— 2 fois en l'espace de quatre mois.

— Les chiffres supérieurs à 80 % sont obtenus (sur 15 observations) :

— 2 fois en 1 mois,
— 11 fois entre 3 et 6 mois,
— 1 fois en 8 mois,
— 1 fois en 12 mois (chez une enfant traitée, mais non contrôlée entre-temps).

— Les chiffres supérieurs à 90 % sont obtenus (sur 8 observations) :

— 1 fois en 1 mois,
— 4 fois entre 3 et 6 mois,
— 3 fois en 12 mois (dont l'enfant non contrôlée entre-temps, précédemment citée).

Conclusions

1° Les améliorations sont rapidement obtenues (22 fois supérieures à 70 % en 1 mois).

2° Les relèvements persistent avec des variations minimes aussi longtemps que dure le traitement.

3° Les pourcentages d'hémoglobine continuent à s'élever pour se rapprocher de 100 %, plus lentement mais de façon continue, chez les enfants que nous avons eu l'occasion de suivre le plus longtemps.

4° Il n'y a pas d'échec chez les enfants correctement traités, puisque les chiffres de nos observations sont toujours très largement supérieurs à ce qu'ils seraient sans thérapeutique.

5° Les résultats les meilleurs sont obtenus chez les enfants bien et longtemps traités, et mis rapidement à une alimentation variée. C'est le cas des enfants qui ont dépassé 90 %, et chez qui tous les éléments favorables ont été réunis :

— fréquence et régularité des contrôles,
— traitement continu et de longue durée (supérieure à 1 an),
— observation d'une ablactation précocement conseillée aux parents.

Conclusions

L'anémie ferriprive du prématuré trouve sa base physiopathologique dans le métabolisme du fer et ses particularités à cet âge.

Le métabolisme se fait pratiquement en circuit fermé, avec une proportion modique d'ingesta et d'excreta par rapport au fer total de l'organisme (1/2 000e environ chez l'adulte).

Chez le prématuré, les choses s'aggravent du fait que de la naissance à 18 mois, les réserves de fer doivent être quadruplées, afin de constituer et d'accroître les quantités totales de pigments respiratoires, ferments et enzymes, dans la proportion même où se développe le reste de l'organisme.

Aussi, il est indispensable « d'investir » quotidiennement d'importantes quantités de fer dans cette sorte d'économie interne déficitaire qu'est le métabolisme du fer chez le prématuré.

Il semble que l'investissement quotidien souhaitable soit de 0,75 mg, ce qui, compte tenu du pourcentage d'assimilation par la muqueuse duodénale, représente environ 20 mg de fer élément per os.

Nous disposons pour effectuer cet apport d'autres voies que la voie digestive. Les inconvénients, voire

les dangers des thérapeutiques martiales parentérales nous font préférer cependant cette voie digestive qui met à l'abri des accidents de choc, d'œdème, de mort subite et de surcharge.

Nous avons prescrit le Tritonyl-Fer à 35 enfants sortis du Centre de prématurés du Service de Médecine Infantile de Monsieur le Professeur SOREL.

Le Tritonyl-Fer nous a donné à tout point de vue satisfaction, tant sur le plan de la tolérance que de l'efficacité. Nous avons fait grâce à lui passer sans heurts les caps difficiles du premier trimestre et du deuxième semestre aux prématurés auxquels nous l'avons prescrit. Ces enfants n'ont pas connu les taux extrêmement bas d'hémoglobine qui sont la règle lors de ces anémies. Ils se sont en outre développés d'une façon particulièrement satisfaisante sur le plan de l'état général.

Le Président de Thèse :

R. SOREL

Vu, le Doyen :

LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 7 décembre 1962.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université.
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Albers H. — Eisen bei Mutter und Kinder Leipzig, *Georg Thieme*, 1941.

Alison F. et Prévot-Pigmède J. — L'influence des transfusions de sang sur la moelle osseuse des prématurés. *Ann. de Péd.*, août 1959, pp. 2519-2521.

Barrit D. W. et Swain G. G. — Death after intravenous iron, *Brit. Med. J.*, 1953 (I), 379.

Bernard J., Grenet P. et Ossipowski B. — Note clinique sur l'anémie hypochrome du petit enfant. *Sem. Hôp. Paris*, 1951 (27), 2994-2999.

Boivin P. — Traitement de l'anémie hypochrome du nourrisson. *La Méd. Infantile*, 1957 (64), 41-44.

Clément R. — Anémie des prématurés. *La Presse Médicale*, 63, 45, p. 935, juin 1955.

Clermont Pezous. — Contribution à l'étude des anémies hypochromes ferriprives du nourrisson et de la première enfance, et de leur traitement. Thèse Toulouse, 1954, n° 91.

Daubinet G. — Le Métabolisme du Fer chez le Nourrisson. Thèse médecine Nancy, 1957, n° 36.

Debré R. et Lelong M. — *Pédiatrie*, Paris, 1952, Flammarion éd., p. 2239.

Dickstein B. — Intravenous iron therapy in iron deficiency.

Wolman I. G. et Coll. — Anemia of infancy and childhood. *Am. J. Dis. Child.*, 1952 (84), 52-63.

Feuillen Y. M. et Plumier M. — Iron metabolism in infants. The intake of iron in breast feeding and artificial feeding. *Acta Paediat.*, 1952 (41), 138-144.

Feuillen Y. M. — Iron metabolism in infants. Absorption of Dietary iron. *Acta. Paediat.*, 1954 (43), 181-187.

Fiehrer A. — Le fer dans la thérapeutique moderne. *Gaz. des Hôp.*, 20 nov. 1961, 1421-1435.

Granick S. — Iron metabolism. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1954 (30), 81-105.

Hazard R. et La Fontaine A. — Les injections parentérales de fer. *Journées Thérapeutiques*, Paris, Doin éd., 1946, 129-148.

Joseph R. — L'anémie chez les prématurés. *Sem. Hôp. Paris*, oct. 1951, p. 2964.

Leski M. — L'administration du fer. *Vie Méd.* (43), 1962, 407-411.

Lortholary P. — Le fer en thérapeutique. *Vie Méd.* (39), 1958, 1177.

Mouriquand C. — Les anémies nutritionnelles du nourrisson. *Pédiatrie*, Lyon, 1954 (9), 485-499.

Ottinger L., Mills W. B., Hahn P. F. — Iron absorption in premature and full term infants. *J. Pediat.*, 1954 (45), 302-306.

Richmond (cité par Fiehrer A.) in : le fer dans la thérapeutique moderne. *Gaz. des Hôp.*, 20 nov. 1961, 1421-1435.

Rossier A. et Potiron L. — L'anémie des Prématurés. *Arch. Franç. Péd.*, 1952 (9), n° 2, 113-13.

Rossier A. et Potiron L. — La transfusion sanguine chez les prématurés, indications, organisation, technique. *Arch. Franç. Péd.*, 1955 (12), n° 3, 261-270.

Schulmann L., Smith C. H. et Stern G. S. — Etudes sur l'anémie de la prématurité. *Am. J. Dis. Child.*, nov. 1954 (88), 567-595.

Vogt. — Zur intravenösen Behandlung Kindliche Anämien mit Dreiwertigen Eisen Mschr. Kinderheilk, 1954 (102), 1, 115-116.

Wilson, Laheey and Coll. — *The J. of Ped.*, mai 1962.

Imprimerie Toulousaine
Vve Lion
16, rue Lakanal - Toulouse

Dépôt légal 1er trim. 63, Aa 398